

AI

DEUTSCHES REICH

AUSGEGEBEN AM
20. JANUAR 1939

REICHSPATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr 670584

KLASSE 12 q GRUPPE 32 10

I 55458 IV c/12 q

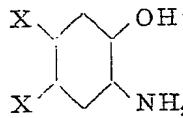
Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 29. Dezember 1938

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt, Main^{*)}

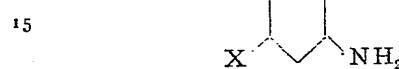
Verfahren zur Herstellung von o-Aminophenolen

Patentiert im Deutschen Reiche vom 9. Juli 1936 ab

Es wurde gefunden, daß man in technisch einfacher Weise und in guten Ausbeuten o-Aminophenole von der allgemeinen Formel



worin ein X für eine Alkoxygruppe und das 10 andere X für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen steht, erhält, wenn man Aminodialkoxyverbindungen von der allgemeinen Formel



worin die beiden X die oben angegebene Bedeutung haben und R für eine Alkylgruppe 20 steht, mit Aluminiumchlorid in organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Benzol, Cyklohexan oder Anilin, bei einer 100° nicht übersteigenden Temperatur behandelt.

Es war nicht vorauszusehen, daß die partielle Entalkylierung der Aminodialkoxyverbindungen überwiegend in der der Aminogruppe benachbarten Alkoxygruppe verlaufen würde.

Die bei der Umsetzung entstehenden 30 o-Aminophenole sind großenteils in der Literatur noch nicht beschrieben, z. B. das 4-Äth-

oxy-2-aminophenol, das 4,5-Dimethoxy-2-aminophenol und das 5-Chlor-4-methoxy-2-aminophenol. Sie lassen sich diazotieren und stellen wertvolle, bisher nicht zugängliche 35 Ausgangsstoffe zur Herstellung von Farbstoffen dar. Das vorliegende Verfahren bedeutet somit eine wertvolle Bereicherung der Technik.

Beispiele

1. 153 Gewichtsteile 1-Amino-2, 5-dimethoxybenzol werden bei 70° unter Rühren in 500 Raumteilen Anilin gelöst. Dann werden bei 70 bis 75° 200 Gewichtsteile sublimiertes 45 Aluminiumchlorid eingetragen. Man hält die Temperatur noch eine Stunde unter Rühren der Reaktionsmasse auf 70 bis 75° und gibt dann in ein Gemisch von 400 Raumteilen Natronlauge von 40° Bé, 250 Raumteilen 50 gesättigter Natriumsulfatlösung und 1500 Raumteilen Wasser. Hierbei soll schwach alkalische Reaktion bestehen bleiben. Man destilliert nun das Anilin im Wasserdampfstrom ab und versetzt mit so viel reiner konzentrierter Salzsäure, daß eben neutrale Reaktion vorhanden ist. Man filtriert heiß, kocht den Filterrückstand mit heißem Wasser aus, vereinigt beide Filtrate und erhält aus ihnen beim Erkalten das 4-Methoxy-2-aminophenol 55 in einer Ausbeute von etwa 70% der Theorie des angewandten 1-Amino-2, 5-dimethoxyben-

*) Von dem Patentsucher ist als der Erfinder angegeben worden:

Dr. Adolf Sieglitz in Frankfurt, Main-Sindlingen.

zols. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man die Verbindung in schönen farblosen Blättchen vom F. 136°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 209°. Die O, N-Diacetylverbindung schmilzt bei 157 bis 158°, die O, N-Diacetylverbindung bei 121°. Das 4-Methoxy-2-aminophenol ist in alkalischer Lösung bei Luftzutritt sehr oxydabel.

2. 181 Gewichtsteile 1-Amino-2, 5-diäthoxybenzol werden bei 70 bis 75° in 500 Raumteilen Anilin gelöst. Unter gutem Rühren werden 200 Gewichtsteile sublimiertes Aluminiumchlorid bei 70 bis 75° eingetragen, die entstehende Reaktionswärme wird dabei durch Außenkühlung mit Eis ausgeglichen. Man hält 1 Stunde auf 70 bis 75°, gießt dann in ein Gemisch von 400 Raumteilen Natronlauge von 40° Bé, 250 Raumteilen gesättigter Natriumsulfatlösung und 1500 Raumteilen Wasser.

Das Anilin wird mit Wasserdampf abgetrieben, der Rückstand mit 200 Raumteilen reiner konzentrierter Salzsäure neutralisiert und heiß abgesaugt. Beim Erkalten kristallisiert das 4-Äthoxy-2-aminophenol in einer Ausbeute von etwa 80% der Theorie aus. Es bildet nach dem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle vom F. 132°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 203°. Die O, N-Diacetylverbindung schmilzt bei 167°, die O, N-Diacetylverbindung bei 135,5°.

3. 183 Gewichtsteile fein zerriebenes 1-Amino-2, 4, 5-trimethoxybenzol werden in 500 Raumteilen Cyklohexan suspendiert und unter kräftigem Rühren 185 Gewichtsteile sublimiertes Aluminiumchlorid eingetragen. Man kocht 1 Stunde am Rückflußkühler, gießt das Cyklohexan ab und zersetzt den Rückstand mit 300 Raumteilen Eiswasser. Das entstandene 4, 5-Dimethoxy-2-aminophenolchlorhydrat wird abgesaugt und durch Kristallisieren aus Wasser gereinigt. Die Ausbeute beträgt 65 bis 70% der Theorie. Das Chlorhydrat ist eine an der Luft unbeständige, durch oxydierende Einflüsse leicht veränderliche Substanz. Seine N-Acetylverbindung schmilzt bei 138°, die O, N-Diacetylverbindung bei 176°.

4. 197,5 Gewichtsteile 1-Amino-4-chlor-2, 5-dimethoxybenzol werden in 500 Raumteilen Anilin und 1000 Raumteilen Benzol bei 60 bis 70° gelöst. Dann trägt man 300 Gewichtsteile Aluminiumchlorid bei 65 bis 70° ein, erhitzt noch 1 Stunde bei dieser Temperatur, läßt erkalten, saugt ab, wäscht mit Benzol nach und trocknet. Das trockne Produkt wird in 1000 Raumteilen Wasser unter

Röhren eingetragen, wobei das Anilinchlorhydrat in Lösung geht und das 5-Chlor-4-methoxy-2-aminophenolchlorhydrat zurückbleibt. Die Ausbeute beträgt 75 bis 80% der Theorie. Das 5-Chlor-4-methoxy-2-aminophenol schmilzt bei 135° unter Zersetzung, die N-Monoacetylverbindung bei 213,5°, die O, N-Diacetylverbindung bei 165°.

In gleicher Weise erhält man aus 1-Amino-4-brom-2, 5-dimethoxybenzol das 5-Brom-4-methoxy-2-aminophenol.

5. Verwendet man 197,5 Gewichtsteile 1-Amino-3-chlor-4, 6-dimethoxybenzol und verfährt im übrigen nach den Angaben des Beispiels 4, so erhält man in analoger Weise das 5-Methoxy-4-chlor-2-aminophenol vom F. 158° in einer Ausbeute von 75 bis 80% der Theorie. Die N-Monoacetylverbindung schmilzt bei 206°, die O, N-Diacetylverbindung bei 145°.

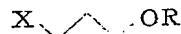
6. 167 Gewichtsteile 1-Amino-4-methyl-2, 5-dimethoxybenzol werden bei 80 bis 90° in 500 Raumteilen Anilin gelöst, und unter kräftigem Rühren werden 330 Gewichtsteile sublimiertes Aluminiumchlorid eingetragen. Man hält die Reaktionsmasse noch 1 Stunde auf 80 bis 90° und arbeitet dann, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus. Man erhält das 5-Methyl-4-methoxy-2-aminophenol in einer Ausbeute von etwa 80% der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Xylool bildet die Base schöne, farblose, schimmernde Blättchen vom F. 178 bis 179°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 262°, es kristallisiert in schönen, schwach grau gefärbten Nadelchen. Die N-Acetylverbindung schmilzt bei 160°, die in langen farblosen dünnen Nadeln kristallisierende O, N-Diacetylverbindung bei 147°.

95

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von o-Aminophenolen, dadurch gekennzeichnet, daß man Aminodialkoxyverbindungen von der allgemeinen Formel

100



105

worin ein X für eine Alkoxygruppe, das andere X für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen und R für eine Alkylgruppe steht, mit Aluminiumchlorid in organischen Lösungsmitteln bei einer 100° nicht übersteigenden Temperatur behandelt.

110

Nov-Dec 1982

Convenient Preparation of 2-Benzoxazolinones with
1,1-Carbonyldiimidazole

1545

Ronald J. Nachman

Natural Products Chemistry Research, Western Regional Research Center,
U. S. Department of Agriculture, 800 Buchanan Street,
Berkeley, CA 94710
Received July 23, 1982

A convenient and general preparation of 2-benzoxazolinones from 2-aminophenols with 1,1-carbonyldiimidazole is described. Included is a discussion of a much improved synthesis of the reproductive-stimulant 6-methoxy-2-benzoxazolinone (6-MBOA) that utilizes this procedure.

J. Heterocyclic Chem., 19, 1545 (1982).

6-Methoxy-2-benzoxazolinone (6-MBOA) 2c, isolated from extracts of corn, wheat, and other grasses (1), has recently been reported to stimulate reproductive activity in the montane meadow vole (*Microtus montanus*) (2a-b). In addition, both 6-MBOA and naturally-derived 6,7-dimethoxy-2-benzoxazolinone (6,7-DMBOA) 2e have been shown (3) to possess the property of modifying the binding affinity of auxins to receptor sites in corn (*Zea mays*).

Unfortunately, previously reported syntheses of 6-MBOA and 6,7-DMBOA produce low overall yields (11-18%), from commercially available *m*-methoxyphenol (4,5,6,7), and from 2,3-dimethoxyphenol (<1%) respectively (8). The most successful of these syntheses utilizes a high temperature (140-180°) urea fusion as the final reaction with the appropriate *o*-aminophenol hydrochloride to form the benzoxazolinone ring (4,5,6). To effect a successful urea fusion reaction, the hygroscopic aminophenol hydrochloride generally should be dried thoroughly *in vacuo* after it is prepared, a procedure that can prove corrosive to an oil pump even when protected with a dry ice trap. The crude product obtained after workup is quite impure and requires crystallization first from water and several recrystallizations from dichloromethane (5) to prepare an analytically pure sample. Furthermore, the urea fusion is complicated by sublimation of urea and can produce erratic yields, particularly when carried out on a small scale (6).

Phosgene has also been frequently utilized in the formation of the benzoxazolinone ring from *o*-aminophenols (7,9) but is highly toxic and therefore inconvenient. Other reagents employed less frequently to prepare benzoxazolinones include carbonyl selenide (10a-b) and the corrosive ethyl chloroformate (11,12).

We wish to report a convenient and general preparation of 2-benzoxazolinones from the reaction of *o*-aminophenols with readily available 1,1-carbonyldiimidazole, a reagent that has found previous utility in the preparation of benzimidazolinone and oxazolidinone ring systems (13). The preparation of 2-benzoxazolinones utilizing 1,1-carbonyldiimidazole has apparently not been previously

described in the literature. The reaction can be conducted under relatively mild conditions (refluxing THF) and produces high yields of crystalline product (Table I). For example, yields of 73% and 95% were obtained for crystalline 6-MBOA (50% overall from *m*-methoxyphenol) and 6,7-DMBOA (22% overall from 2,3-dimethoxyphenol) respectively. In contrast to the urea fusion method, crude products are generally light colored and require only a single crystallization to yield pure material.

Table I
Preparation of Some 2-Benzoxazolinones With
1,1-Carbonyldiimidazole

| Compound | R ₁ | R ₂ | Isolated as Yield |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 2a | H | H | 97% |
| 2b | -CH ₃ | H | 75% |
| 2c | -OCH ₃ | H | 73% |
| 2d | -NO ₂ | H | 97% |
| 2e | -OCH ₃ | -OCH ₃ | 95% |

EXPERIMENTAL

The cmr, pmr, ir and mass spectra were obtained using a JEOL JNM-PFT-100 (100 MHz), Nicolet 200 (200 MHz) or Varian EM-390 (90 MHz), Perkin-Elmer 727B and a Micromass 7070F spectrometer respectively. The cmr spectra were taken in deuteriodimethylsulfoxide and pmr spectra in deuteriochloroform with chemical shifts reported relative to tetramethylsilane unless otherwise indicated. Melting points are uncorrected.

General Procedure for Benzoxazolinone Preparation.

To a solution of the appropriate aminophenol (30 mmoles) in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran was added 7.3 g of 1,1-carbonyldiimidazole (45 mmoles). The solution was refluxed on a steam cone for 4 hours. The tetrahydrofuran was removed *in vacuo* and the dry residue partitioned between 2N hydrochloric acid and chloroform. The collected organic layer was treated with decolorizing carbon and dried with anhydrous sodium sulfate, stripped of solvent, and the residue crystallized from dichloromethane. In the preparation of compound 2d, the initial residue from tetrahydrofuran was washed with 2N hydrochloric acid and crystallized from acetonitrile.

2-Benzoxazolinone (2a).

Compound 2a was obtained as a white crystalline solid, mp 141.5° [lit (14) 142°]; ms: m/z (relative intensity) 135.0324 [Calcd. for $C_7H_5NO_2$: 135.0320] (M^+ , 100), 106 (3), 91 (20), 79 (64); ir (potassium bromide): 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); pmr (90 MHz) δ 7.2 (overlap of H-4 through H-7); cmr: δ 154.4 (C-2), 143.4 (C-7), 130.4 (C-3), 123.6 (C-5), 121.7 (C-6), 109.7 (C-7 or C-4), 109.4 (C-4 or C-7).

Anal. Calcd. for $C_7H_5NO_2$: C, 62.26; H, 3.73; N, 10.37. Found: C, 62.29; H, 3.71; N, 10.38.

6-Methyl-2-benzoxazolinone (2b).

Compound 2b was obtained as colorless flat crystals, mp 145-146° [lit (14) 145-146°]; ir (potassium bromide): 1745 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ms: m/z (relative intensity) 149.0472 [Calcd. for $C_8H_7NO_2$: 149.0476] (M^+ , 100), 148 (90), 120 (7), 107 (15), 106 (20), 105 (10), 104 (80); pmr: (200 MHz) δ 2.38 (s, CH_3 , 3H), 6.95 (3H, overlap of H-4, H-5, and H-7), 9.8 (s, H-3, 1H, broad and deuterium oxide exchangeable); cmr (deuteriodimethylsulfoxide + chromium acetylacetone): δ 154.5 (C-2), 143.4 (C-7), 131.2 (C-3), 127.8 (C-6), 124.4 (C-5), 109.9 (C-7 or C-4), 109.3 (C-4 or C-7), 20.9 (CH_3).

Anal. Calcd. for $C_8H_7NO_2$: C, 64.46; H, 4.73; N, 9.40. Found: C, 64.27; H, 4.67; N, 9.55.

6-Methoxy-2-benzoxazolinone (2c).

Compound 2c was obtained as colorless needles, mp 154° [lit (1c) 154-155°]; ir (potassium bromide): 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1610 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); ms: m/z (relative intensity) 165.0428 [Calcd. for $C_8H_7NO_2$: 165.0426] (M^+ , 100), 150 ($M^+ - \text{CH}_3$, 39), 122 (6), 109 (7), 106 (19); pmr: (200 MHz) δ 3.81 (s, OCH_3 , 3H), 6.77 (d of d, H-5, 1H, $J_{5,4}$ = 8.6 Hz, $J_{5,7}$ = 2.4 Hz, 6.91 (d, H-7, 1H, $J_{7,5}$ = 2.4 Hz), 7.00 (d, H-4, 1H, $J_{4,5}$ = 8.6 Hz), 9.19 (s, H-3, 1H, deuterium oxide exchangeable); cmr: δ 155.1 (C-2 or C-6) 154.7 (C-6 or C-2), 144.0 (C-7), 123.6 (C-3), 109.8 (C-5 or C-4), 109.1 (C-4 or C-5), 55.7 (CH_3).

Anal. Calcd. for $C_8H_7NO_2$: C, 58.22; H, 4.27; N, 8.49. Found: C, 58.09; H, 4.27; N, 8.53.

6-Nitro-2-benzoxazolinone (2d).

Compound 2d was obtained as pale yellow needles, mp 145-146° [lit (15) 146°]; ir (potassium bromide): 1780 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1605 ($\text{C}=\text{C}$); ms: m/z (relative intensity) 180.0172 [Calcd. for $C_8H_7N_2O_4$: 180.0171] (M^+ , 100), 164 (5), 150 (16), 149 (6), 134 (21), 122 (5), 106 (33); pmr (deuteriodimethylsulfoxide): (200 MHz) δ 7.36 (d of d, H-4, 1H, $J_{4,5}$ = 8.5 Hz, $J_{4,7}$ = 0.2 Hz), 8.10 (d of d, H-7, 1H, $J_{7,4}$ = 0.2 Hz, $J_{7,5}$ = 2.1 Hz), 8.17 (d of d, H-5, 1H, $J_{5,4}$ = 8.5 Hz, $J_{5,7}$ = 2.1 Hz); cmr: δ 154.2 (C-2), 142.8 (C-7 or C-6), 142.1 (C-6 or C-7), 130.8 (C-3), 120.7 (C-5), 109.3 (C-4), 105.3 (C-7).

Anal. Calcd. for $C_8H_7N_2O_4$: C, 46.70; H, 2.24; N, 15.56. Found: C, 46.81; H, 2.26; N, 15.29.

6,7-Dimethoxy-2-benzoxazolinone (2e).

Compound 2e was obtained as colorless needles, mp 180-180.5° [lit (8) 180-181°]; ir (potassium bromide): 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1601 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); ms: m/z (relative intensity) 195.0526 [Calcd. for $C_9H_9NO_4$: 195.05310] (M^+ , 100), 181 (5), 180 ($M^+ - \text{CH}_3$, 61), 170 (2), 152 (4), 134 (11), 121 (8), 106 (3); pmr (deuteriomethanol): (200 MHz) δ 3.81 (s, 7-OCH₃, 3H), 4.02 (s, 6-OCH₃, 3H), 6.67 (d, H-4 or H-3, 1H, $J_{4,3}$ = 8.0 Hz), 6.82 (d, H-3 or H-4, 1H, $J_{4,3}$ = 8.0 Hz); cmr: δ 154.3 (C-2), 147.0 (C-7), 134.7 (C-6), 133.2 (C-7), 125.4 (C-3), 108.4 (C-5), 102.6 (C-4), 60.2 (7-OCH₃ or 6-OCH₃), 56.7 (6-OCH₃ or 7-OCH₃).

Anal. Calcd. for $C_9H_9NO_4$: C, 55.42; H, 4.62; N, 7.18. Found: C, 55.25; H, 4.62; N, 7.14.

2-Amino-5-methoxyphenol (1c).

The procedure of Allen and Laird (4), in modified form, was used to prepare crystalline 1c from *m*-methoxyphenol (Aldrich Chemical Co.), mp 128-129.5° [lit (16) 128-130°]; ms: m/z (relative intensity): 139.0632 [Calcd. for $C_7H_9NO_2$: 139.0633] (M^+ , 87), 137 (39), 124 ($M^+ - \text{CH}_3$, 100), 109 (81), 108 (11); pmr (deuteriomethanol): (90 MHz) δ 3.64 (s, OCH₃, 3H), 6.30 (d, of d, H-4, 1H, $J_{4,3}$ = 6 Hz, $J_{4,6}$ = 3 Hz), 6.35 (d, H-6, 1H, $J_{6,4}$ =

3 Hz), 6.72 (d, H-3, 1H, $J_{3,4}$ = 6 Hz); cmr (deuteriomethanol): δ 156.3 (C-5), 148.5 (C-1), 126.5 (C-2), 119.4 (C-4), 105.6 (C-3), 103.0 (C-6), 56.0 (OCH₃). This compound could be stored in a dessicator under Argon for several weeks in the refrigerator.

2-Nitro-5,6-dimethoxyphenol and 2-Amino-5,6-dimethoxyphenol (1c).

The nitration procedure of Baker and Smith (17) was used to prepare crystalline 2-nitro-5,6-dimethoxyphenol from 2,3-dimethoxyphenol (Aldrich Chemical Co.), mp 100-101.5° [lit (17) 102-103°]; ms: m/z (relative intensity) 199.0480 [Calcd. for $C_7H_7NO_3$: 199.0481] (M^+ , 100), 182 (97), 181 (41), 156 (13), 139 (29), 109 (10); pmr (deuteriodimethylsulfoxide): (200 MHz) δ 3.77 (s, 5-OCH₃, 3H), 3.94 (s, 6-OCH₃, 3H), 6.77 (d, H-4, 1H, $J_{4,3}$ = 9.0 Hz), 7.82 (d, H-3, 1H, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz); cmr: δ 158.3 (C-5), 148.1 (C-1), 136.9 (C-6), 130.3 (C-2), 121.3 (C-3), 60.3 (6-OCH₃ or 5-OCH₃), 56.4 (5-OCH₃ or 6-OCH₃). Also isolated from the nitration product mixture was 1,3-dinitro-4,5-dimethoxyphenol; mp 76° [lit (17) 76°]; pmr (deuteriomethanol): (90 MHz) δ 3.47 (s, H-3, 1H), 3.86 (s, 5-OCH₃, 3H), broadened by restricted rotation-warming to 60° significantly sharpened this signal relative to the other two), 3.91 (s, 6-OCH₃, 3H); cmr: δ 152.7 (C-1 and C-5), 147.8 (C-6), 133.3 (C-2), 130.5 (C-5), 121.6 (C-4), 62.2 (5-OCH₃), 61.1 (5-OCH₃ or 6-OCH₃).

Compound 1c was prepared in 60% yield by reduction of 2-nitro-5,6-dimethoxyphenol according to the procedure reported by Nielson *et al.* (18) and was used immediately to form 2e due to its extreme susceptibility to air oxidation.

2-Aminophenol (1a), 2-Amino-5-nitrophenol (1d) and 2-Amino-5-methylphenol (1b).

Both 1a and 1d were purchased from Aldrich Chemical Co. and ICN Pharmaceuticals, Inc., respectively. Compound 1b was prepared by reduction of 2-nitro-5-methylphenol (Aldrich Chemical Co.) with sodium borohydride and 5% palladium on carbon according to the procedure reported by Nielson *et al.* (18) in 90% yield, mp 148-150° [lit (19) 148-150°]; ms: m/z (relative intensity) 123 (M^+ , 100), 122 (81), 106 (20), 94 (13); pmr (deuteriomethanol): (200 MHz) δ 2.15 (s, CH₃, 3H), 6.45 (d of d, H-4, 1H, $J_{4,3}$ = 7.8 Hz, $J_{4,6}$ = 1.4 Hz), 6.53 (s, H-6, 1H), 6.63 (d, H-3, 1H, $J_{3,4}$ = 7.8 Hz); cmr (deuteriomethanol): δ 144.6 (C-1), 132.7 (C-2), 126.4 (C-5), 120.0 (C-4), 115.6 (C-3 or C-6), 115.4 (C-6 or C-3), 20.6 (CH₃).

Anal. Calcd. for C_7H_8NO : C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37. Found: C, 68.51; H, 7.39; N, 11.39.

Acknowledgment.

Thanks are due to Mabry Benson and Sue Witt for obtaining pmr and cmr spectra and to Sandra Tillin for running mass spectra.

REFERENCES AND NOTES

- (1a) C.-S. Tang, S. H. Chang, D. Hoo and K. H. Yanogihara, *Phytochemistry*, **14**, 2077 (1975); (b) J. A. Klun and T. A. Brindley, *J. Econ. Entomol.*, **59**, 711 (1966); (c) E. E. Smissman, J. B. LaPadou and S. D. Becky, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4697 (1957).
- (2a) E. H. Sanders, P. D. Gardner, P. J. Berger and N. C. Negus, *Science*, **214**, 67 (1981); (b) P. J. Berger, N. C. Negus, E. H. Sanders and P. D. Gardner, *ibid.*, **214**, 69 (1981).
- (3) M. A. Venus and P. I. Watson, *Planta*, **142**, 103 (1978).
- (4) E. H. Allen and S. K. Laird, *J. Org. Chem.*, **36**, 2004 (1971).
- (5) J. D. Richey, A. J. Scism, A. L. Caskey and J. N. BeMiller, *Agric. Biol. Chem.*, **39**, 683 (1975).
- (6) J. D. Richey, A. L. Caskey and J. N. BeMiller, *ibid.*, **40**, 2413 (1976).
- (7) P. K. Hietala and O. Wahlroos, *Acta Chem. Scand.*, **10**, 1196 (1956).
- (8) J. A. Klun, C. L. Tipton, J. F. Robinson, D. L. Ostrem and M. Beroza, *J. Agric. Food Chem.*, **18**, 663 (1970).
- (9) J. Sam and J. L. Valentine, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1043 (1969).
- (10a) K. Kondo, S. Yohyama, N. Miyoshi, S. Murai and N. Sonoda,

Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **18**, 692 (1979); (b) N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo and S. Murai, *Tetrahedron Letters*, 1969 (1975).

(11) C. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. France*, 393 (1954).

(12) M. Windholz, ed, "The Merck Index", 9th Ed, Merck and Co., Inc., Rahway, NJ, 1978, p 3718.

(13) W. B. Wright, Jr., *J. Heterocyclic Chem.*, **2**, 41 (1965).

(14) Z. Eckstein, *Roczn. Chem.*, **20**, 549 (1954); *Chem. Abstr.*, **50**, 305

(1956).

(15) R. L. Clark and A. A. Pessalano, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1662 (1958).

(16) J. Hill and G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, 3709 (1964).

(17) W. Baker and H. A. Smith, *ibid.*, 2542 (1931).

(18) T. Neilson, H. C. S. Wood and A. G. Wylie, *ibid.*, 371 (1962).

(19) M. Jaffe and P. Hilbert, *Z. Physiol. Chem.*, **12**, 313 (1888).

THIS PAGE BLANK (USPTO)